

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

(11)



EP 1 234 815 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
28.08.2002 Patentblatt 2002/35

(51) Int Cl.7: C07C 215/40, C07D 307/32,
A23K 1/16, A61K 31/205,
A61P 9/00, A61P 1/00

(21) Anmeldenummer: 02002614.2

(22) Anmelddatum: 05.02.2002

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 23.02.2001 DE 10109073

(71) Anmelder: BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:

- Völkel, Ludwig
67117 Limburgerhof (DE)
- Oftring, Alfred, Dr.
67098 Bad Dürkheim (DE)
- Hasselwander, Oliver, Dr.
76829 Landau (DE)
- Sindel, Ulrike, Dr.
80335 München (DE)
- Krämer, Klaus, Dr.
76829 Landau (DE)

(54) Kristallines Cholinascorbat

(57) Die Erfindung betrifft kristallines Cholinascorbat, insbesondere Cholinascorbat in Form kristallwasserfreier Kristalle, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung.

EP 1 234 815 A2

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft kristallines Cholinascorbat, insbesondere Cholinascorbat in Form kristallwasserfreier Kristalle, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung.

[0002] Cholin {[$(\text{H}_3\text{C})_3\text{N}^+ \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \cdot \text{OH}^-$]} ist der basische Bestandteil der Phospholipide vom Phosphoglyceridtyp und im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Cholin fungiert als wichtiger Faktor bei biochemischen Prozessen, z.B. bei Methylierungen. Sein Mangel führt bei Tieren zur Bildung der Fettleber.

[0003] Cholin wird hauptsächlich in Form von Cholinchlorid oder Cholinbitartrat in Arzneipräparaten gegen Arterienverkalkung und Leberparenchymsschäden eingesetzt. In der Tierernährung stellt Cholinchlorid einen bedeutenden Futtermittelzusatzstoff dar.

[0004] Cholinsalze organischer Säuren, wie z.B. das oben genannte Cholinbitartrat, oder Cholinsalicylat, Cholinhydrogencitrat sowie Cholinascorbat werden u.a. beschrieben in EP-A-0 812 821.

[0005] Die Synthese von Cholinascorbat ist Gegenstand von US 2,823,166 und CH 490322. Die in diesen Patentschriften beschriebenen Herstellverfahren liefern jedoch ein Cholinascorbat, das sich nur als hochviskoses Öl isolieren lässt, deren Reinheit und Stabilität für die Anwendung im Lebensmittel- und pharmazeutischen Bereich nicht immer ausreichend ist. Ferner führt die Verwendung eines solchen Öls als Tierfuttermittel oder als Zusatzstoff beispielsweise in Multivitaminablättchen häufig zu anwendungstechnischen Problemen.

[0006] Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine stabile und hochreine Form von Cholinascorbat bereitzustellen, die die oben genannten Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist.

[0007] Diese Aufgabe wurde gelöst durch die Bereitstellung von kristallinem Cholinascorbat, bevorzugt von Cholinascorbat in Form kristallwasserfreier Kristalle.

[0008] Die erfindungsgemäßen Kristalle wurden einer Röntgenbeugungsanalyse mit Cu K-alpha-Strahlung unterzogen.

[0009] Das erfindungsgemäße Kristallisat weist als intensivste Linie im 2 Θ-Röntgen-Pulverdiffraktogramm im Bereich zwischen 3,40 und 4,70 Å eine Linie bei d = 3,80 Å aus.

[0010] Das erfindungsgemäße kristalline Cholinascorbat weist außerdem ein Intensitätsverhältnis der Beugungslinien bei d = 3,80 Å und d = 4,55 Å von mindestens 0,5, bevorzugt mindestens 0,6, besonders bevorzugt von mindestens 0,7 sowie bei d = 3,80 Å und d = 4,67 Å von mindestens 0,4, bevorzugt mindestens 0,5, besonders bevorzugt von mindestens 0,6 auf.

[0011] Neben den Beugungslinien bei d = 3,80 Å, 4,55 Å und 4,67 Å weist das Kristallisat weitere Linien bei d = 3,46 Å, 3,78 Å, 6,91 Å, 8,49 Å und 10,29 Å auf.

[0012] Die im Rahmen der Erfindung beanspruchten Cholinascorbat-Kristalle weisen eine Reinheit von > 98%, bevorzugt > 99%, besonders bevorzugt > 99,5%

auf. Im Gegensatz zu dem als Öl vorliegenden Cholinascorbat sind die erfindungsgemäßen Kristalle nur schwach hygroskopisch.

[0013] Anhand von Partikelgrößenbestimmungen konnte gezeigt werden, daß 20 bis 100% der im Rahmen der Erfindung beanspruchten Cholinascorbat-Kristalle eine Partikelgröße im Bereich von 10 bis 2000 µm, bevorzugt von 50 bis 1000 µm, besonders bevorzugt von 100 bis 800 µm, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 100 bis 600 µm aufweisen.

[0014] Zur Bestimmung der Größenverteilung der Cholinascorbat-Kristalle eignen sich sowohl die Siebanalyse als auch die Laserbeugungsspektrometrie, letztere insbesondere zur Bestimmung der feinkörnigen Partikel. Bei den daraus erhaltenen Ergebnissen der Partikelgrößenbestimmungen handelt es sich um Volumen- und damit um Massenverteilungen.

[0015] Das kristalline Salz zeichnet sich dadurch aus, daß es zwei für die Human- und Tierernährung wichtige Wirkstoffe in einem Molekül in stabiler, hochreiner und gut bioverfügbarer Form vereint.

[0016] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von kristallinem Cholinascorbat durch Umsetzung von Ascorbinsäure mit Trimethylamin und Ethylenoxid, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion im Temperaturbereich von -20°C bis 80°C, bevorzugt -10°C bis 40°C, besonders bevorzugt im Temperaturbereich von 0°C bis 30°C durchgeführt wird.

[0017] Das Verfahren ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt wird. Der Wasseranteil im Lösungsmittel kann zwischen 0 und 50 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0 und 10 Gew.-% liegen.

[0018] Als wassermischbare Lösungsmittel sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltene Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und

[0019] Acetale gemeint. Bevorzugt verwendet man solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10% wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben. Besonders bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether, Tetrahydrofuran oder Aceton verwendet. Ganz besonders bevorzugt seien Methanol und Ethanol genannt.

[0020] Das Molverhältnis der Reaktionspartner Trimethylamin : Ascorbinsäure : Ethylenoxid liegt im Bereich von 0,9 bis 1,1 : 0,9 bis 1,1 : 0,9 bis 2,0, bevorzugt im Bereich von 1 : 1 : 1,5, besonders bevorzugt im Bereich von 1 : 1 : 1,2.

[0021] Eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, daß die Kristallisation von Cholinascorbat in einem der oben genannten, für die Reaktion verwendeten Lösungsmittel erfolgt.

[0021] Es ist auch möglich, zunächst Trimethylamin und Ethylenoxid in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels bei Temperaturen im Bereich von -20°C bis 80°C, bevorzugt -10°C bis 40°C, besonders bevorzugt im Temperaturbereich von 0°C bis 30°C umzusetzen und diese Lösung anschließend durch Zugabe einer stöchiometrischen Menge an Ascorbinsäure in Cholinascorbat zu überführen und auszukristallisieren.

[0022] Als weitere mögliche Herstellvariante lässt sich auch Cholinchlorid mit Natriumascorbat in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels bei Temperaturen im Bereich von -20°C bis 80°C, bevorzugt -10°C bis 40°C, besonders bevorzugt im Temperaturbereich von 0°C bis 30°C zu kristallinem Cholinascorbat umsetzen. Das dabei gebildete Natriumchlorid wird vor dem Auskristallisieren des Wertproduktes abfiltriert. In Gegenwart eines basischen, Chlorid-selektiven Ionenaustauschers lässt sich darüberhinaus die Bildung des Nebenprodukts NaCl vermeiden.

[0023] Gegenstand der Erfindung ist außerdem kristallines Cholinascorbat, erhältlich nach einem der o.g. Verfahren.

[0024] Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von kristallinem Cholinascorbat zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Präparaten zur Bekämpfung von Leberzirrhose oder anderen Lebererkrankungen.

[0025] Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls die Verwendung von kristallinem Cholinascorbat als Zusatz in Lebensmitteln, Tierfuttermitteln oder als Komponente in Nahrungsergänzungsmitteln, beispielsweise in Multivitaminpräparaten wie Tabletten oder Gelatinekapseln.

[0026] Der Gehalt an kristallinem Cholinascorbat sowohl in den Arzneimitteln als auch in den Nahrungsergänzungsmitteln, beispielsweise in Multivitamintabletten, kann im Bereich von 1 bis 750 mg, bevorzugt von 2 bis 450 mg, besonders bevorzugt von 5 bis 225 mg, ganz besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 150 mg liegen.

[0027] In Tabletten, in denen als Wirkstoff nur Cholinascorbat enthalten ist, kann der Gehalt an Cholinascorbat im Bereich von 50 bis 1500 mg liegen.

[0028] Anhand der folgenden Beispiele soll das erfundungsgemäße kristalline Cholinascorbat, deren Herstellverfahren sowie deren Verwendung näher erläutert werden.

Beispiel 1

[0029] 0,2 mol Trimethylamin in Methanol (25 Gew.-%ig) wurden unter Kühlung auf 0°C mit 0,2 mol Ascorbinsäure versetzt. In diese Mischung wurden 0,2 mol Ethylenoxid so eingegast, daß die Reaktionstemperatur 0-5°C nicht überstieg. Nach Reaktionsende wurde der

Reaktor mit Stickstoff gespült und bei einer Temperatur zwischen 0 und 5°C weiter gerührt. Das gebildete Cholinascorbat kristallisierte aus der Reaktionsmischung aus, wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und zur weiteren Aufreinigung erneut in Methanol umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle in einer Ausbeute von 80% mit einem Schmelzpunkt zwischen 123,5° und 124,4°C. Mittels Elementaranalyse, ¹³C-NMR-Spektroskopie und Einkristallstrukturanalyse wurde das Kristallat als Cholinascorbat (wasserfrei) charakterisiert.

[0030] Figur 1 zeigt ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm des nach Beispiel 1 hergestellten kristallinen Cholinascorbats (gemessen mit Siemens Diffraktometer D5000, Messung in Reflexion).

Beispiel 2

[0031] 0,3 mol Trimethylamin in Methanol (25 Gew.-%ig) wurden unter Kühlung auf 0°C mit 0,3 mol Ascorbinsäure versetzt. In diese Mischung wurden 0,45 mol Ethylenoxid so eingegast, daß die Reaktionstemperatur 0-5°C nicht überstieg. Nach Reaktionsende wurde der Reaktor mit Stickstoff gespült und bei einer Temperatur zwischen 0 und 5°C weiter gerührt. Das gebildete Cholinascorbat kristallisierte aus der Reaktionsmischung aus, wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und zur weiteren Aufreinigung erneut in Methanol umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle in einer Ausbeute von 85% mit einem Schmelzpunkt zwischen 123,5° und 124,4°C.

Beispiel 3

[0032] 0,2 mol Trimethylamin in Methanol (25 Gew.-%ig) wurden unter Kühlung auf 0°C mit 0,2 mol Ascorbinsäure und 6 Gew.-% Wasser versetzt. In diese Mischung wurden 0,2 mol Ethylenoxid so eingegast, daß die Reaktionstemperatur 0-5°C nicht überstieg. Nach Reaktionsende wurde der Reaktor mit Stickstoff gespült und bei einer Temperatur zwischen 0 und 5°C weiter gerührt. Das gebildete Cholinascorbat kristallisierte aus der Reaktionsmischung aus, wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und zur weiteren Aufreinigung erneut in Methanol umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 124°C.

Beispiel 4

Multivitamintablette folgender Zusammensetzung:

[0033]

β-Carotin	5 mg
Vitamin E	10 mg
Vitamin C	60 mg
Vitamin D	1,2 mcg
Thiamin	1,4 mg

(fortgesetzt)

Riboflavin	1,6 mg
Pyridoxin HCl	2,2 mg
Vitamin B ₁₂	1 mcg
Niacin	18 mg
Pantothenäure	6 mg
Folsäure	200 mcg
Biotin	150 mcg
Cholinascorbat*	1,2 mg
Magnesium	100 mg
Zink	15 mg
Mangan	2,5 mg
Selen	62 mcg

* hergestellt nach Beispiel 1

(fortgesetzt)

Folsäure	400 mcg
Biotin	50 mcg
Cholinascorbat*	500 mg

* hergestellt nach Beispiel 1

Beispiel 5

Multivitamintablette folgender Zusammensetzung:

[0034]

β-Carotin	5 mg
Vitamin E	10 mg
Vitamin D	1,2 mcg
Thiamin	1,4 mg
Riboflavin	1,6 mg
Pyridoxin HCl	2,2 mg
Vitamin B ₁₂	1 mcg
Niacin	18 mg
Pantothenäure	6 mg
Folsäure	200 mcg
Biotin	150 mcg
Cholinascorbat*	150 mg
Magnesium	100 mg
Zink	15 mg
Mangan	2,5 mg
Selen	62 mcg

* hergestellt nach Beispiel 1

Beispiel 6

Multivitamintablette folgender Zusammensetzung:

[0035]

Vitamin C	500 mg
Thiamin	100 mg
Riboflavin	100 mg
Niacin	100 mg
Vitamin B ₆	100 mg
Vitamin B ₁₂	500 mcg
Pantothenäure	100 mg

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Patentansprüche

1. Kristallines Cholinascorbat
2. Kristallines Cholinascorbat nach Anspruch 1 in Form kristallwasserfreier Kristalle.
3. Kristallines Cholinascorbat nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei die Beugungslinien bei $d = 3,80 \text{ \AA}$ und $4,55 \text{ \AA}$ die intensivsten im Bereich zwischen $3,40$ und $4,70 \text{ \AA}$ im 2 Θ -Röntgen-Pulverdiffraktogramm ist.
4. Kristallines Cholinascorbat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Intensitätsverhältnis der Beugungslinien bei $d = 3,80 \text{ \AA}$ und $d = 4,55 \text{ \AA}$ mindestens 0,5 beträgt.
5. Kristallines Cholinascorbat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Intensitätsverhältnis der Beugungslinien bei $d = 3,80 \text{ \AA}$ und $d = 4,67 \text{ \AA}$ mindestens 0,4 beträgt.
6. Verfahren zur Herstellung von kristallinem Cholinascorbat durch Umsetzung von Ascorbinsäure mit Trimethylamin und Ethylenoxid, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion im Temperaturbereich von -10°C bis 40°C durchgeführt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels durchgeführt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristallisation von Cholinascorbat in dem für die Reaktion verwendeten Lösungsmittel erfolgt.
9. Cholinascorbat, erhältlich nach einem Verfahren, definiert gemäß einem der Ansprüche 6 bis 8.
10. Verwendung von Cholinascorbat, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 oder 9, zur Herstellung von Arzneimitteln.
11. Verwendung von Cholinascorbat, definiert gemäß einem der Ansprüche 1 oder 9, als Zusatz in Lebensmitteln, Tierfuttermitteln oder als Komponente in Nahrungsergänzungsmitteln.

EP 1 234 815 A2

